

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

269

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marie-Louise THIOLLIER

Née le 7 Septembre 1901, à PARIS (Seine)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

DE L'UTILISATION
DE LA
PROGESTERONE EN GYNECOLOGIE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE
DE L'HOPITAL BROCA
(PROFESSEUR P. MOCQUOT)

Président : P. MOCQUOT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marie-Louise THIOILLIER

Née le 7 Septembre 1901, à PARIS (Seine)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

DE L'UTILISATION

DE LA

PROGESTERONE EN GYNÉCOLOGIE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

DE L'HOPITAL BROCA

(PROFESSEUR P. MOCQUOT)

Président : P. MOCQUOT, professeur

PARIS

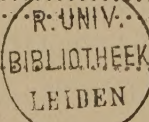
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

I. — Professeurs

MM.	
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCOQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..
FENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BESANÇON (J.). ...	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HUGUENIN
COSTE	Pathologie médicale.	JOANNON
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	LACOMME
DOGNON	Physique.	LANTUEJOL ..
FUNCK-		LAROCHE Guy..
BENTANO	Pathologie chirurgicale.	LAVIER
FEY	Urologie.	LELONG
GAILLARD	Parasitologie.	
GASTINEL	Bactériologie.	

MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{lle} J.) Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-

DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CPABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale.

MM.

BASSET
 BROcq
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
 LEDOUX-LEBARD
 RUPPE
 WEILL-HALLE

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Tous droits de traduction, de reproduction
et d'adaptation réservés pour tous pays y compris
la SUÈDE et la NORVÈGE
Copyright M-L. Thiollier, 1939.

A MON PERE (*In memoriam*)

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MOCQUOT

Professeur de Clinique Gynécologique à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Broca

*Qui m'a fait le grand honneur de pré-
sider cette thèse. Qu'il veuille bien accep-
ter mes respectueux remerciements et ma
vive reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur R. MORICARD
Chef de Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a inspiré ce travail.

A Monsieur le Docteur DOUAY
Ex-Chef des travaux de gynécologie à la Faculté

Mon premier maître en gynécologie.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

Monsieur le Professeur E. SERGENT.

Monsieur le Professeur B. CUNEO.

Monsieur le Professeur N. FIESSINGER.

Monsieur le Professeur L. OMBREDANNE.

Monsieur le Docteur G. HALLE.

Monsieur le Docteur L. TIXIER.

Monsieur le Professeur Agrégé G. CATHALA.

Externat

Monsieur le Docteur G. ROUHIER.

Monsieur le Professeur L. OMBREDANNE.

Monsieur le Professeur Agrégé P. MOURE.

Monsieur le Docteur L. TIXIER.

Monsieur le Docteur L. BABONNEIX.

Monsieur le Professeur F. RATHERY.

Monsieur le Docteur A. TOURAINÉ.

Monsieur le Professeur P. MOCQUOT.

INTRODUCTION

Les recherches poursuivies en France par PRENANT sur l'histologie du corps jaune ont conduit à préciser dès la fin du siècle dernier que ce tissu était une glande endocrine qui devait assurer le maintien de la gestation.

FRAENKEL montrait peu après que la castration chez la lapine est suivie d'avortement.

BOUIN et ANCEL, par l'utilisation du coït infécond démontraient d'une façon rigoureuse que le corps jaune provoque l'apparition de phénomènes pseudo-gestatifs en l'absence même de toute gestation. Les modifications utérines sont caractérisées par la formation d'une dentelle qui est formée par les tubes glandulaires qui ont pénétré dans le chorion.

De 1922 à 1924, ALLEN et DOISY, COURRIER démontraient l'existence de la fonction œstrogène du follicule ovarien.

COURRIER fut le premier à montrer l'existence de la dualité hormonale de l'ovaire, c'est-à-dire la sécrétion d'une hormone œstrogène par la follicule et d'une hormone préparant la nidation par le corps jaune.

En 1929, CORNER et W. ALLEN ont isolé à partir du corps jaune de truie un extrait actif susceptible de

faire apparaître les phénomènes pseudo-gestatifs et de maintenir la gestation chez la lapine castrée.

Peu après, CLAUBERG, en Allemagne, précisait les conditions de titrage de cette nouvelle hormone.

C'est aux environs de 1932 que les premières recherches cliniques furent faites sur la progestérone, en particulier par CLAUBERG. Malheureusement l'hormone étant extraite à partir du corps jaune de truie, il était très difficile d'en avoir des quantités suffisantes pour une utilisation clinique.

En France, ce sont les travaux de PROUST, de MORICARD (thèse ROUYER) qui semblent avoir apporté les premières observations d'utilisation de la progestérone en France.

Depuis 1934, la progestérone naturelle a été préparée en France par PENAU et VAN STOLECK, et en Allemagne BUTENANDT en a fait la synthèse à partir du stigmastérol.

Nous avons utilisé à la fois les hormones naturelles et les hormones synthétiques.

Les résultats que nous avons obtenus confirment certaines des recherches allemandes. En particulier, nous avons pu maintenir deux gestations chez des femmes atteintes d'avortement répétés, et provoquer la menstruation chez des femmes castrées et traitées simultanément par le benzoate d'œstradiol et la progestérone.

Nous avons eu un résultat assez curieux qui est celui de la réapparition des règles chez une femme traitée par la progestérone et qui avait une aménorrhée très ancienne.

Il semble bien, d'une façon générale, que la progestérone se montre susceptible de bloquer les hémorragies utérines fonctionnelles.

L'intérêt de ces applications cliniques paraît considérable; la progestérone est à proprement parler l'hormone femelle.

Dans notre travail, nous étudierons successivement les problèmes physiologiques soulevés par la progestérone, ensuite nous rapporterons une série d'observations qui ont été recueillies à la clinique gynécologique, en particulier par MM. MORICARD, PALMER et Mlle SAULNIER.

Avant de clore cette introduction, nous tenons à remercier M. le Professeur MOCQUOT, notre Maître, de sa bienveillance, ainsi que des conseils et des directives qu'il a bien voulu donner et nous remercions M. MORICARD de nous avoir inspiré ce travail.

ŒSTRONE ET PROGESTERONE (DONNEES PHYSIOLOGIQUES)

ŒSTRONE

Les travaux d'ALLEN en 1922, d'ALLEN et DOISY en 1923, puis ceux de COURRIER en France, démontrèrent d'une manière évidente que le liquide folliculaire contenait une hormone spécifique agissant sur le tractus génital dérivé des canaux de Müller.

ALLEN fait des observations sur les souris dont le court cycle œstral facilite l'étude minutieuse qu'il en fait.

Il divise ce cycle en quatre périodes :

1° Diœstrus, ou période de repos;

2° Préœstrus, période d'augmentation croissante et de congestion;

3° Œstrus, ou période d'excitation sexuelle, apogée des conditions existant au préœstrus;

4° Metœstrus;

et il étudie les modifications de la vulve, du vagin, de l'utérus, des trompes et des ovaires.

Pendant le préœstrus on constate une prolifération intense, le frottis vaginal montre des cellules épithéliales nucléées et des mitoses abondantes tandis qu'il n'y a pas de cellules dans le liquide utérin. C'est la période qui correspond à la phase de maturation folliculaire.

L'œstrus correspond à la ponte ovulaire et est caractérisé par l'apparition de la kératinisation des cellules superficielles de l'épithélium vaginal, phénomène capital, tandis que le liquide vaginal devient crémeux, cependant qu'il y a activité fonctionnelle glandulaire modérée des glandes de l'utérus.

A la période de metœstrus (correspondant à l'apparition du corps jaune), la sécrétion vaginale se fluidifie et les leucocytes apparaissent en masse tandis que les cellules kératinisées disparaissent ; l'épithélium utérin est en complète dégénérescence.

Puis apparaît le diœstrus ou repos.

D'autres animaux ont également servi de matériel d'expérimentation, le rat (cycle identique, mais plus long) le cobaye dont la réaction sécrétoire est plus grande mais la réaction utérine plus minime.

Quant à la lapine, elle n'a aucun cycle vaginal, le vagin contient toujours des cellules à mucus, mais la congestion de la vulve est plus intense au moment du rut.

ALLEN et DOISY en 1923, opèrent sur la lapine, confirment les recherches faites depuis quelques années et en font la démonstration hormonale.

On savait bien que l'ovariectomie double entraînait la suppression de la menstruation, ce qui démontrait l'existence d'une hormone, les expériences d'ALLEN sur la souris avaient confirmé la clinique, mais on ignorait quelle était cette hormone et le lieu de sa sécrétion. Les uns la plaçaient dans les tissus interstitiels, les autres dans les follicules, les au-

tres dans le corps jaune. Ils se servent pour leur expérience de deux séries d'animaux, souris adultes castrées et souris impubères. Aux premières, ils font des injections sous-cutanées de liquide folliculaire de truie : de 40 à 48 heures après : apparition d'un œstrus démontré par l'examen microscopique des sécrétions. Cette expérience est renouvelée avec du liquide folliculaire filtré et centrifugé : même résultat.

La même expérience faite sur des souris impubères (3 ou 4 semaines avant l'âge de la puberté habituelle) donne comme résultat la maturation du tractus génital mais pas la maturation des ovaires.

Des expériences plus récentes (1929-1930) ont démontré que si l'on supprimait la réaction folliculaire par RX, la kératinisation se produit et persiste; d'où l'on a conclu que le liquide folliculaire contient une hormone qui est la folliculine ou œstrone.

LA PROGESTERONE

La progestérone est une hormone d'un intérêt puissant. Malheureusement, en raison de sa rareté relative, elle n'a pas encore été l'objet d'une expérimentation aussi large que la folliculine.

1° Evolution des faits et des idées sur la physiologie du corps jaune

SOBOTA, en 1896, étudie la formation du corps jaune et arrive à cette conclusion qu'après rupture du follicule, il y a formation d'une cicatrice qui est le corps jaune. Mais c'est PRENANT, en 1898, qui fut le premier à penser que cette soi-disant cicatrice était une glande endocrine et devait jouer un rôle capital lors de la gestation.

En effet, ce tissu nouvellement formé à la structure d'une glande endocrine; il est fortement vascularisé et est parcouru par de nombreux capillaires.

FRAENKEL démontre que si on castré une lapine ayant des corps jaunes récents, il y a avortement.

Puis BOUIN et ANCEL apportèrent une preuve formelle de sa fonction endocrinienne. Ils prirent une lapine et la firent couvrir par un mâle ayant des canaux déférents liés : il y a rupture folliculaire et le

corps jaune se forme sans fécondation. On peut alors observer ce qui se passe dans l'utérus; au moment du coït, la cavité utérine est limitée par des bourrelets réguliers. Dix jours après la formation du corps jaune, ils sont déchiquetés en une fine dentelle : si on supprime les corps jaunes au thermocautère, la dentelle n'apparaît pas. Leur activité endocrinienne était ainsi démontrée.

Sur ces bases il devenait possible d'essayer de provoquer artificiellement cette dentelle même, et ce sont les travaux des américains CORNER et ALLEN qui ont permis de réaliser cette expérience qui apporte la preuve de l'existence de l'hormone sécrétée par le corps jaune : la progestérone.

En 1934, ALLEN annonce qu'il a obtenu une hormone active à la dose de quelques milligrammes.

L'équipe allemande dirigée par BUTENANDT reprend cette méthode, obtient la cristallisation de la progestérone, en donne la formule chimique et, fait plus remarquable, en réalise la synthèse à partir du stigmastérol.

Avant d'arriver à une hormone pure et définie, il y eut pendant près de 40 ans bien des tâtonnements et bien des opinions émises actuellement à réviser.

« Il nous a paru particulièrement intéressant d'étudier soigneusement les actions relatives à la folliculine et de la progestérone, et de préciser les conditions exactes de l'équilibre hormonal qui permet d'obtenir l'apparition de la dentelle utérine. C'est ainsi que nous avons été conduit à conclure que la

formation de cette dentelle est le résultat d'une action associée de la folliculine et de la progestérone et à émettre la notion de la réceptivité hormonale conditionnelle » (MORICARD).

2° Preuve de la fonction endocrinienne du corps jaune

Pour analyser cette fonction, il est très important d'observer très soigneusement les conditions de l'activité du corps jaune chez la lapine. On sait que chez cet animal c'est le coït qui déclenche la formation du corps jaune. « On peut former des corps jaunes en l'absence de fécondation (BOUIN et ANCEL). »

A l'époque du rut : on constate chez la lapine une légère congestion de la vulve, une muqueuse dans la trompe utérine qui se soulève en six plis ou bourrelets longitudinaux, tandis que la musculeuse est à trois couches, peu épaisse; 48 heures après le rapprochement sexuel, on note une congestion plus intense de l'utérus et une augmentation des cornes utérines avec hypertrophie des couches musculaires et muqueuses, le chorion s'œdématie et se congestionne, l'épithélium prolifère, les invaginations glanduliformes sont plus étroites et plus profondes, les mitoses sont nombreuses.

Cinq jours après, tous ces signes se sont accentués, la corne utérine rouge et turgescente a triplé de volume : l'hypertrophie a augmenté, les bourrelets sont considérablement développés, l'épithélium présente de nombreuses invaginations glandulaires, très allongées, parallèles les unes aux autres.

7 jours et 20 heures après les phénomènes sont encore plus nets : l'utérus est au maximum de l'épaississement et 2 à 3 fois plus important que la normale. Plus de mitoses.

10 jours et 9 heures après, à peu près la même chose, et *phénomènes amitotiques*.

14 jours après : involution nette, tous ces phénomènes régressent, l'épithélium est bourré de noyaux amassés en îlots compacts et en file régulière.

Seizième jour, les bourrelets s'affaissent. Les invaginations ont disparu, le nombre des noyaux de l'épithélium a diminué — une diapédèse abondante apparaît.

Le dix-neuvième jour la régression est à peu près complète et le vingt-cinquième tout est terminé.

Donc concluent ces auteurs, il existe deux phases de modification du corps jaune après coït non fécondant : *une phase évolutive* qui hypertrophie musculieuse et muqueuse se soulevant en bourrelets volumineux surtout du côté mésentéral et qui par divisions nombreuses de cellules épithéliales donne naissance à des invaginations glanduliformes, étroites et profondes, donnant à la muqueuse son aspect « en dentelle » caractéristique.

Une phase involutive : régression, affaissement, disparition des bourrelets et de la congestion vasculaire, retour à la constitution normale : le parallélisme entre l'évolution du corps jaune et celle de l'endomètre est évident, évolution et involution coïncident.

Dans ces expériences on ne peut incriminer l'œuf puisqu'il n'existe pas, ni *a fortiori* le placenta.

Ce n'est pas le rapport sexuel qui agit sur la muqueuse car si on rompt les follicules ou provoque leur éclatement, on a formation de corps jaune et les mêmes transformations sont observées ; si la rupture n'est pas suivie de corps jaune, il n'y a pas ces transformations.

Enfin la destruction du corps jaune au thermocautère (Mlle NISKOUBINA) aux différents stades de son évolution montre non seulement l'arrêt de transformation, mais est suivie de régression et la muqueuse reprend son aspect et sa structure de repos; et BOUIN et ANCEL concluent : « L'action du corps jaune gestatif sur l'utérus se traduit par des phénomènes d'hyperhémie, d'hypertrophie et de multiplication cellulaire qui ont pour résultat de préparer cet organe à la fixation de l'œuf fécondé ».

Nous verrons plus loin que chez la femme il existe des stades analogues : folliculaires, lutéiniques, mais chez elle l'ovulation n'a pas lieu comme on le crut longtemps au moment de la menstruation, mais dix à douze jours avant. La menstruation n'apparaît qu'au tout début de l'involution du corps jaune dans les cycles ovulatoires si la fécondation n'a pas eu lieu, et s'accompagne de la chute de la muqueuse. Celle-ci d'ailleurs a également lieu s'il n'y a pas eu phase lutéinique.

Le point important maintenant est de démontrer qu'il y a une relation de causalité entre la présence de la dentelle utérine et l'existence du corps jaune.

COURRIER a prouvé que l'injection de folliculine

était incapable de provoquer la formation de dentelle utérine.

BOUIN et ANCEL détruisant au thermocautère le corps jaune ont constaté qu'il n'y avait pas de formation de dentelle utérine. On a donc ainsi la démonstration formelle que le corps jaune en provoque la formation.

3° Isolement de la progestérone

En 1926, CORNER et ALLEN se basant sur les travaux de BOUIN et ANCEL réalisent des extraits de corps jaune de truie et, les injectant à des lapins, ils font les deux expériences suivantes : nous exposerons d'abord la première :

Ils prennent une lapine adulte et la font couvrir par un mâle — constatent qu'il y a eu coït en recherchant la présence de spermatozoïdes dans le vagin, — puis 18 heures après vérifient la ponte ovulaire (on sait qu'il y a des corps jaunes en formation dans l'ovaire) et pratiquent une ovariectomie double. Dans ces conditions il n'y aura pas de formation de dentelle utérine et ils essaieront de la faire réapparaître chez cet animal castré, par des injections de corps jaune. Ayant reconnu des caractères différentiels de solubilité entre la folliculine et l'hormone du corps jaune dans l'éther de pétrole, ils arrivent à réaliser des extraits contenant très peu de folliculine, et une autre substance capable de faire réapparaître la dentelle utérine chez la lapine castrée après coït.

Ceci est démontré par l'étude histologique de l'utérus 7 à 8 jours après le début des injections. L'exis-

tence d'une hormone spéciale sécrétée par le corps jaune est ainsi prouvée : c'est la progestine.

Il y a une autre expérience qu'ALLEN et CORNER réalisèrent immédiatement : ils prirent des lapines gravides : après castration ils leur injectèrent ces extraits et ils arrivent à obtenir la mise bas normale de ces lapines ovariectomisées pendant la gestation (on sait que chez la lapine la castration quelques heures après le coït entraîne la dégénérescence des embryons dans les quatre premiers jours).

Des témoins : 1° Sans traitement; 2° Avec traitement insuffisant; 3° Traités par la folliculine et 4° traités par des extraits placentaires, confirment par la mort des embryons le rôle de la progestine.

Il restait un problème à résoudre dont on s'est au début peu préoccupé. La petite quantité de folliculine présente dans les extraits était-elle nécessaire, nuisible ou inutile ?

CORNER et ALLEN ont constaté que l'action de leur extrait était différente chez la lapine adulte et chez la lapine impubère.

En effet, chez la lapine impubère de 1.000 gr., l'utérus est encore infantile et il est peu folliculinisé; si on lui injecte l'extrait de corps jaune la formation de « dentelle » ne se produit pas ou se produit mal.

Que se passe-t-il ? CORNER et ALLEN en Amérique — CLAUBERG, en Allemagne — ont constaté que si on veut obtenir chez la lapine impubère un effet de dentelle utérine il faut d'abord injecter de la folliculine, et ensuite l'extrait de corps jaune.

Ce qui est extraordinaire, c'est que les quantités de folliculine à injecter sont relativement faibles et de l'ordre de 10 à 20 gammas par jour pendant une période de 5 à 6 jours, mais cette petite quantité est absolument nécessaire pour arriver à obtenir un effet normal de dentelle utérine.

Ceci a été parfaitement établi le jour où on a obtenu la progestine synthétique dépourvue de folliculine. A la suite de conférence de standardisation tenue à la S. D. N. ALLEN, BUTENANDT, FELS et SLOTTA, ont proposé de substituer au terme de progestine celui de progestérone qui est actuellement universellement utilisé.

4° De l'action de la progestérone en l'absence de la folliculine

Quels sont les effets provoqués par la seule action de la progestérone sur l'utérus de la lapine ?

Injectons une lapine adulte, castrée depuis quelques semaines : il y a congestion, mais il n'y a pas formation de dentelle utérine.

S'il s'agit d'une lapine impubère de 600 gr. Il y a aussi des phénomènes de congestion, d'œdème, et absence de formation de dentelle utérine typique.

On arrive à cette conclusion capitale et assez inattendue que la progestérone injectée seule, est incapable de provoquer les effets de dentelle utérine, liés à l'activité du corps jaune.

Au contraire, si l'utérus est folliculinisé la progestérone les provoque.

Mais si pendant 5 jours l'injection de 10 gammas de folliculine, à une lapine de 1.000 g., précède la progestérone à la dose de 1.000 gammas, on obtient très facilement vers le sixième jour l'effet de dentelle utérine. La position dans laquelle s'était mis CORNER et ALLEN d'opérer sur des lapines castrées *après le coït* était donc particulièrement judicieuse.

5° De l'inversion des actions relatives de la folliculine et de la progestérone

MORICARD fait l'expérience suivante : il injecte en quelques jours quelques milligrammes de progestérone à une lapine impubère de 800 à 1.000 grammes et provoque ainsi des effets de congestion et même d'hémorragie dans l'utérus; il injecte alors de la folliculine à assez faible dose : 200 gammas environ; l'utérus grandit énormément, il y a formation assez rapide d'un état polypoïde qui est réalisé en peu de jours.

Donc en inversant les temps d'action physiologique de la folliculine on arrive à désorganiser l'utérus et il n'y a pas production de dentelle utérine.

Il nous paraît très important de rapprocher de ces résultats les expériences faites par COURRIER et qui ont conduit à faire préciser que dans les conditions physiologiques il y avait un antagonisme fonctionnel entre la folliculine et la progestérone.

Prenons une lapine ayant des corps jaunes (obtenus après le coït infécond) dans les jours qui suivent le coït, au moment où la dentelle utérine doit se dif-

férencier, injectons lui de la folliculine à la dose de 1.000 gammas, nous empêcherons la formation de dentelle utérine et chose plus extraordinaire il y aura une sclérose utérine diffuse qui portera surtout sur les vaisseaux.

Si, chez cette lapine le coït a été fécondant et qu'il y ait un œuf dans l'utérus il y aura avortement.

Ces faits obtenus en présence du corps jaune et de l'ovaire semblent indiquer un certain antagonisme entre l'action de la folliculine et celle du corps jaune, mais ils ne permettent aucune conclusion rigoureuse sur le mécanisme d'action de la progestérone.

Or celle-ci est inactive en l'absence de folliculine.

6° Notion de biréceptivité hormonale conditionnelle

Avant d'interpréter l'ensemble des résultats expérimentaux, nous allons d'abord résumer les faits :

Quand on injecte à une lapine castrée ou impubère de la folliculine, puis de la progestérone, on obtient la production de la dentelle utérine.

Si on injecte la progestérone seule il n'y a pas formation de dentelle utérine.

Si on injecte d'abord progestérone, puis folliculine il n'y a pas formation de dentelle, mais un état œdémateux et même formation de polypes. Enfin, si chez une lapine ayant des corps jaunes actifs on injecte de la folliculine on peut provoquer des effets de sclérose utérine et on empêche la formation de la dentelle.

La conclusion qui s'impose de ces faits, c'est que

l'effet de dentelle utérine est l'expression de l'action de la progestérone, mais, et ceci est capital, la production de la dentelle par action de la progestérone ne peut se faire qu'en présence de la folliculine; il faut une folliculinisation préalable et actuelle pour que l'utérus réponde normalement à l'action de la progestérone (MORICARD).

Dans les conditions physiologiques la progestérone sécrétée par le corps jaune agit sur un utérus qui, quelques heures avant était au maximum de sa folliculinisation.

La folliculine est sûrement présente sur l'utérus. Expérimentalement il faut qu'il y ait action associée de la folliculine et de la progestérone pour provoquer la dentelle. C'est pour cela qu'on n'a pas le droit de conclure qu'il existe un antagonisme physiologique entre folliculine et progestérone. On n'a pas non plus le droit de dire que la folliculine agit d'abord et la progestérone ensuite, comme le pense HISAW. S'il n'y a pas assez de folliculine l'utérus ne répond pas à l'action de la progestérone (ALLEN, CORNER, CLAUBERG). S'il y a trop de folliculine présente on empêche la formation de la dentelle (COURRIER). Si on inverse le temps des actions relatives de la folliculine et de la progestérone, il n'y a pas formation de dentelle, mais un état œdémateux avec polypes (MORICARD).

Nous pouvons conclure qu'il y a un état de réceptivité de l'utérus à l'action de la progestérone qui est conditionné par la quantité de folliculine qui y est

présente. En un mot la folliculine permet à l'utérus de répondre à l'action de la progestérone.

L'utérus a une réceptivité hormonale double (folliculine et progestérone), la première hormone conditionne la réceptivité de la seconde. L'ensemble de ces faits peut être interprété par la notion de bi-réceptivité hormonale conditionnelle.

7° La notion de chacune des fonctions et leur conditionnement chimique

En injectant à une lapine castrée de la folliculine, on provoque la croissance de l'utérus et on l'amène à l'état d'œstrus qui correspond à la période de fécondation.

L'action associée de la folliculine et de la progestérone amène l'utérus à l'état qui précède la nidation de l'œuf. On peut démontrer que l'utérus est susceptible de subir une organisation nouvelle.

En mettant un fil au niveau de la muqueuse utérine on obtient une différenciation de la decidua. ce fil se comporte comme s'il était un œuf. Il se forme à son contact une transformation qui porte surtout sur les éléments conjonctifs du chorion. « Il semble bien qu'elle soit liée à la libération de diastases au contact du fil et le tissu nouvellement formé nous paraît être une glande endocrine qui modifie la réceptivité à l'action des hormones ovariennes, comme ceci semble pouvoir être démontré chez la femelle du cobaye. » (MORICARD).

On a ainsi trois fonctions successives :

1° Fécondation;

2° Préparation à la nidation de l'œuf;

3° Etat de gestation caractérisé ici par la transformation déciduale.

Cette notion de chaînes de fonctions commandées par des substances chimiques dont les actions se succèdent et s'associent, nous paraît capitale. L'utérus est le premier organe où ces relations soient clairement démontrées. Les limites de doses et de conditions d'action sont très étroites, si on rompt un seul maillon de la chaîne toute différenciation complète devient impossible (MORICARD).

Ces notions paraissent particulièrement importantes quand on les rapproche du mécanisme du développement embryonnaire.

La notion de la chaîne de fonction a été particulièrement postulée par WINTREBERT dans ses recherches d'embryologie expérimentales. On peut préciser que, comme pour l'utérus, il y a, lors de l'organisation embryonnaire, l'apparition d'actions chimiques successives et conditionnelles, et il se trouve qu'une substance active est de structure phénanthrénique, comme l'a montré WADDINGTON.

8° Le développement vaginal provoqué par l'action associée de la folliculine et de la progestérone

Si on prend une souris, on sait qu'en période d'œstrus le vagin est kératinisé; en période de corps jaune régressif, au contraire, il y a apparition de polynucléaires et tout l'épithélium devient muqueux.

Ceci est encore plus évident pendant la gestation. Par l'action associée de folliculine et de progestérone on obtient la mucification (ALLEN).

Il y a un autre animal — le Hamster — dont les réactions vaginales de mucification sont particulièrement nettes. Si on injecte à cet animal de la folliculine, on obtient la kératinisation, mais si, à cet animal folliculinisé à la limite, avec des doses de l'ordre du gamma, on injecte de la progestérone cristallisée, on obtient une mucification vaginale très importante (PARKES, KLEIN).

Ceci permet de rejeter la notion d'une hormone spéciale de mucification vaginale que HISAW et ses collaborateurs avaient prétendu isoler à tort du corps jaune.

9° Mécanisme de la sécrétion lactée

Il y a maintenant un autre point dans l'histoire de la physiologie du corps jaune qui paraît particulièrement important : le développement et la sécrétion de la glande mammaire. Ce problème a été posé par BOUIN et ANCEL.

En 1928, STRICKER et GREUTER, dans le laboratoire de BOUIN, ont découvert que la sécrétion lactée était déclenchée par l'action hormonale hypophysaire.

Dans les recherches poursuivies sur les mécanismes de la sécrétion lactée RIDLLE et BATES ont apporté un test nouveau particulièrement intéressant parce qu'il répond de façon directe : c'est l'utilisation du pigeon.

Ils ont pu isoler une hormone plus spécialement active sur cette sécrétion, c'est le prolactine.

Chez les mammifères il nous semble cependant qu'il y a nécessité pour les glandes mammaires d'avoir subi l'action de la folliculine et de la progestérone pour que la sécrétion lactée soit déclenchée par l'hormone hypophysaire. « Il me semble, dit MORICARD, qu'il faudrait reprendre l'analyse de ce problème dans le sens d'une réceptivité hormonale conditionnelle ».

10° Applications humaines de la progestérone

Le fait que la progestérone a une sécrétion périodique au niveau des corps jaunes pourrait permettre de rechercher cette hormone dans les urines. Cette hormone survit surtout sous forme de pregnandiol inactif; l'étude de l'élimination humorale n'a pas d'applications pratiques pour l'étude de la fonction ovarienne.

Se basant sur l'étude histologique des effets provoqués par l'injection de benzoate d'œstradiol chez des femmes ovariectomisées, comparant ces aspects et ceux observés au cours du cycle génital lors de l'activité du corps jaune, analysant du point de vue cytologique les modifications de la muqueuse utérine (prolifération, sécrétion, zone de Golgi, mucus, glycogène, état du conjonctif reticulum), MORICARD a pu apporter des critères de l'action de la folliculine, et de la progestérone sur la muqueuse utérine de femme. Il a ainsi donné une nouvelle méthode d'explo-

ration de la fonction ovarienne de la femme castrée par l'étude de biopsies utérines, c'est l'exploration cytohormonale.

Simultanément à ces travaux NOVAK, en Amérique, montrait l'intérêt de l'étude des biopsies endo-utérines sans en poursuivre en détail l'analyse cytologique, ni donner une étude poussée de ses bases qui sont la phase proliférative et sécrétoire de SCHRODER. Cette base n'est pas justifiée au point de vue des actions hormonales, car la folliculine déclenche à la fois les effets de prolifération et de sécrétion..

11° Menstruation et progestérone

Les résultats thérapeutiques obtenus chez la femme avec la progestérone sont donc d'un intérêt considérable.

Les premiers résultats furent acquis en Allemagne par KAUFMANN et par CLAUBERG. KAUFMANN a montré que si on injectait 300.000 unités de folliculine, puis 30 unités lapin de progestérone (soit 30 milligr. de chaque) on obtenait une menstruation artificielle vraie chez la femme ovariectomisée.

La menstruation artificielle provoquée chez la femme ovariectomisée correspond à la menstruation physiologique de la femme lorsqu'il y a une formation de corps jaune. Il ne faudrait pas en conclure que la physiologie de la menstruation est actuellement bien connue. C'est tout le contraire, bien que nous puissions considérer comme acquises les modifications cycliques de la muqueuse utérine, leurs relations avec

les hormones ovariennes et le mode d'action de celles-ci sur le tractus génital de la guenon (HARTMANN, ZUKERMANN). Les recherches cytologiques de MORICARD qu'on trouvera exposées dans la thèse de PIERRE HOON (1936), n'expliquent pas complètement le phénomène de l'hémorragie menstruelle et en particulier l'incoagulabilité sanguine.

SCHIKELE garde un mois du sang des règles sans le voir se coaguler. FRANKEL et ASCHNER confirment qu'on ne trouve pas d'extrait organique plus puissant que celui de l'utérus pour retarder la coagulation du sérum. BARTHELEMEZ trouve difficile qu'on puisse invoquer une sécrétion glandulaire. ROSEMAN, BRAUN, KRAUL l'attribuent à un ferment qui détruit la fibrine. DIENST trouve la thrombine diminuée et l'antithrombine augmentée, et nous en passons ! (voir à ce sujet la thèse de BOURGOUNON (1938).

En fin de compte, MORICARD pense que dans un utérus ayant subi successivement l'action de l'œstrone et de la progestérone il y a apparition de substances chimiques, de nature actuellement indéterminée qui commandent directement l'état de la vascularisation de l'utérus et probablement aussi l'hémorragie menstruelle, celle-ci pouvant exister comme l'ont montré expérimentalement HEAPE, VAN HEWERDEN, HARTMANN, CORNER, sur le singe, et sur la femme castrée par MORICARD, qui obtient une hémorragie quelques jours après la cessation des injections d'une dose totale de 30 milligr. de benzoate d'œstradiol, à raison de deux par semaine, pendant trois semaines.

PORTES, ASCHEIM, ROBEY, montrent en outre que le corps jaune gestatif contient des colloïdes (qui n'existent pas dans le corps jaune menstruel ni dans un cas de pseudogestation de WAGNER).

Enfin si on fait une ovariectomie double dans la période prémenstruelle, on assiste dans les deux ou trois jours qui suivent à une hémorragie à type menstruel. Donc quand il y a chute de la quantité d'hormone présentée sur l'utérus, il y a hémorragie (MORICARD).

MÉCANISME DE L'HÉMORRAGIE.

Une série d'expériences a été faite pour l'expliquer en particulier dans le but d'étudier le système vasculo-sanguin utérin : l'expérience de MARKEE signalée par HARTMAN et BARTHELEMEZ consiste à greffer un fragment de muqueuse utérine de guenon dans la chambre antérieure de l'œil de cet animal et l'observation montre une ischémie suivie d'hémorragie sous épithéliale, chute partielle de la muqueuse avec écoulement hémorragique de durée limitée alors que le sang est déjà incoagulable.

BOURGOUGNON rapporte dans sa thèse le mécanisme de la vascularisation artérielle telle qu'elle a été étudiée par DARON, mais ici non plus l'explication ne paraît pas satisfaisante, pas plus que celle des « cœurs veineux » de KEIFFER.

Le hormones ne sont donc pas les seuls facteurs qui conditionnent l'hémorragie menstruelle. Dans ce

problème très complexe on peut noter que la progestérone est une des nombreuses hormones qui peut faire cesser des hémorragies utérines fonctionnelles.

Le résultat de thérapeutique humaine qui est un des plus intéressants, obtenu avec la progestérone est de pouvoir maintenir l'état de gestation chez les femmes qui font spontanément des avortements à répétition comme l'a démontré l'école allemande.

12° Gestation et progestérone

Au cours de la gestation le corps jaune persiste, son augmentation et sa persistance étant dues à des sécrétions placentaires, mais à quelle époque sa nécessité n'est-elle plus absolue et la gestation peut-elle continuer sans lui ? Cela dépend des espèces comme l'ont montré un grand nombre d'expériences. Chez la lapine, la souris, la chèvre, la vache, il y a mort de l'œuf quelle que soit semble-t-il la période où a lieu l'ablation du corps jaune.

Pour d'autres espèces l'effet de l'ablation du corps jaune varie selon la date de cette excision (femmes, chatte, chienne, cobaye), la période dangereuse étant celle de la première partie de la gestation.

Mais les dates exactes sont toutes discutées et varient selon les auteurs, en particulier chez la femme, où elle n'est vraiment pas précise, à mesure que les observations s'accumulent. Il semble cependant que cette exérèse peut avoir lieu assez précocement. PRATT, en 1927, publie une observation où l'exérèse

aurait été pratiquée 25 jours après les dernières règles sans avoir été suivie d'avortement.

WEILDSTEIN au 34^e jour.

BRENKA et KRIEDELKA en 1934 publient une observation d'exérèse entre le 34^e et le 38^e jour de la grossesse suivie d'une gestation jusqu'au 8^e mois et accompagnée d'une montée de lait et de lactation normale.

Pour CLAUBERG, le corps jaune est nécessaire jusqu'à ce que l'œuf devienne indépendant, à ce moment, dit-il, les rapports hormonaux de celui-ci avec le corps jaune de l'ovaire sont rompus : ce dernier s'atrophie cependant que le placenta commence à sécréter lui-même l'hormone du corps jaune (et c'est plus à un défaut de sécrétion du placenta, incapable de suppléer au corps jaune qu'il attribue l'avortement décrit comme dû à l'insuffisance du corps jaune).

Enfin pour DSIRNE en cas d'exérèse du corps jaune, les chances d'accouchement à terme varieraient suivant l'époque de la grossesse où est pratiquée l'ovariectomie, elles sont bien plus grandes (80 à 90 %) lorsque l'ovariectomie est faite au 3^e ou 4^e mois que dans les autres mois. Pour PUECH et VANVERTS il y aurait des moments d'élection. Ce sont les quatre premiers mois et surtout les 3^e et 4^e mois qui seraient ceux où la mortalité fœtale serait la plus réduite. On ne peut donc conclure d'après eux que l'influence du corps jaune sur la gestation serait nulle dans les mois suivants.

Actuellement on a un grand nombre d'observations montrant des grossesses menées à bien par injection de progestérone chez des femmes ayant eu plusieurs avortements dits habituels. Toutes les autres causes ayant été, bien entendu, éliminées. Le traitement doit être commencé quelques semaines avant la date présumée de l'avortement et renforcé à cette période. Les quantités à injecter en deux fois par semaine sont de l'ordre de 5 à 10 milligrammes (et plus pour CLAUBERG); celui-ci les continue jusqu'au 9^e mois ayant eu des avortements ou des accouchements prématurés chez des femmes auxquelles on avait cessé le traitement croyant tout danger écarté).

Dans ces conditions, la gestation continue et se terminera d'une façon parfaite, c'est la transposition directe à la médecine d'une expérience d'ALLEN et CORNER.

La progestérone a un double intérêt expérimental : elle nous a permis de préciser au point de vue physiologique la notion de la réceptivité hormonale conditionnelle : c'est de la progestérone que dépend principalement la fixation de l'œuf dans l'utérus.

LA PROGESTERONE DANS LA THERAPEUTIQUE GYNECOLOGIQUE

Une des indications importantes de la progestérone est le traitement des hémorragies fonctionnelles utérines survenant surtout à la puberté et au moment de la ménopause.

Ce problème a fait dans ces dernières années l'objet de très nombreux travaux.

Les examens de laboratoire révèlent des aspects histologiques divers de la muqueuse utérine et depuis que MORICARD a établi chez la femme les bases de l'exploration cyto-hormonale il est possible d'attribuer une *signification hormonale* à des aspects cytologiques qui traduisent l'action des hormones de l'ovaire sur l'utérus. Mais si un certain nombre de ces images (hyperplasies glandulaires bénignes) coïncident (et pas toujours) avec des hémorragies utérines elles ne les expliquent pas. Expérimentalement on obtient une hyperplasie sans hémorragie.

Un certain nombre d'auteurs ont incriminé un trouble hormonal ovarien par hyperfolliculinie et constatent que dans un grand nombre de cas les hyperménorrhées sont réduites par la progestérone en injection, tandis que certaines aménorrhées sont améliorées par la folliculine.

Enfin certaines tumeurs ovariennes s'accompagnent assez souvent d'hémorragies (tumeurs de la granulosa. VARANGOT. *Thèse* Paris 1937).

Ce sont les observations de CLAUBERG, en Allemagne, qui ont apporté les premières données d'hormonothérapie lutéinique (1931). En France ce sont ceux de PROUST et de MORICARD qui ont précisé ces données (en mai 1936) : ces auteurs publient 5 observations d'hémorragies utérines bloquées soit par le benzoate de folliculine, soit par la lutéine.

Les travaux de GIROUD ont mis en évidence la richesse du corps jaune en acide ascorbique : 100 grammes d'organes frais en contiendraient 110 mgr., c'est un des organes les plus riches en ce produit mais sa teneur est variable d'une espèce à l'autre. La teneur du corps jaune en acide ascorbique est très élevée pendant sa période d'activité et régresse lors de son involution.

Le rôle physiologique de l'acide ascorbique est encore obscur. Intervient-il dans la formation de la progestérone ? Un certain nombre d'auteurs, GIROUD et ses collaborateurs admettent qu'une haute concentration en vitamine C. est nécessaire pour permettre la sécrétion de la progestérone.

Sa formule chimique est apparentée au cholestérol et aux substances œstrogènes et androgènes. Ajoutons que le corps jaune gravidique contient des colloïdes qui ne contiennent pas le corps jaune menstruel (PORTES, ASCHEIM, ROBEY).

Pour SIMONNET et ROBEY le corps jaune a de nom-

breuses indications découlant de ses propriétés pharmacodynamiques, inhibition de l'ovulation (discutée chez la femme), production de la phase sécrétoire de l'endomètre, inhibition de la contractilité utérine (d'où son emploi pour CLAUBERG dans les menaces d'avortement provenant d'une autre cause que de l'insuffisance de l'hormone du corps jaune : (traumatisme, opération, choc), action trophique et de mucification vaginale, actions particulières au cours de la gestation (que nous avons déjà vues), action sur les métabolismes, etc... Laissant de côté ce qui est en dehors de notre sujet nous rappellerons que ces auteurs préconisent les injections de progestérone dans les ovarites scléro-kystiques, dans les hémorragies génitales attribuées à l'hyperfolliculinie et ce qui ne paraît pas justifié. Ils la proposent dans les troubles qui accompagnent la ménopause.

SIMONNET et ROBESY insistent sur le fait que le « traitement par la progestérone doit comporter si possible la connaissance de l'intensité avec laquelle la folliculine a exercé son action de façon à suppléer si besoin à cette hormone car la progestérone même en excès ne détermine pas la transformation pré-gravidique si la folliculine n'est pas en quantité convenable ».

GUY LAROCHE et Mme MEURS-BLATTERS communiquent un certain nombre d'observations d'hémorragies utérines bloquées par la lutéine, certaines là où d'autres traitements avaient échoué. Ils préconisent aussi son association aux autres méthodes en

particulier avec l'hormone gonadotrope (mais seule dans les hyperménorrhées).

D'autres auteurs sont plus précis :

Jean SÉGUY cite le cas de bons résultats obtenus sur une femme ayant des ménorrhagies violentes à la ménopause alors que l'examen ne donnait rien. Il injecte avec succès dans ce cas 600 u. de corps jaune associé à de la cortico-surrénale. Plus tardivement des règles persistantes sont arrêtées par 600 unités de corps jaune, puis 15 jours plus tard reprise violente des hémorragies — une masse kystique est perçue : l'insuline faite à deux reprises différentes donne des résultats désastreux et quelques jours après de nouvelles injections de corps jaune à fortes doses ne donnent pas de résultats : la masse kystique a d'ailleurs augmenté. On intervient : kyste folliculinaire.

KAUFMANN traitant une jeune femme ayant eu deux curettages arrête les hémorragies avec 30 millig. de progestérone, puis ultérieurement avec 150.

Il obtient également des menstruations chez des femmes castrées, avec vérification des modifications utérines par l'œstrone, puis la progestérone aux doses respectives de 200.000 unités de la première et de 35 à 90 unités Clauberg de progestérone synthétique. Il en est de même de CLAUBERG qui semble préférer des doses un peu supérieures d'œstrone pour obtenir la prolifération typique, tandis qu'il la fait suivre de 20 unités de progestérone (de préférence en plusieurs fois).

CLAUBERG (1938) conseille, en effet, l'emploi de la progestérone dans, dit-il, « ses deux indications les plus importantes. Il s'agit de deux syndromes morbides survenant pendant la maturité sexuelle dont l'un est observé avant qu'une grossesse quelconque se soit produite ou quand elle n'est plus possible et le second quand une grossesse s'est déclarée.

Le premier syndrome peut avoir comme conséquence d'empêcher une grossesse, le second celle de troubler une grossesse à ses débuts. Dans les deux cas, l'hormone du corps jaune fait défaut ou est sécrétée en quantité insuffisante » et pour CLAUBERG dans le premier syndrome (hémorragies dites juvéniles et celles de la ménopause, après, bien entendu, élimination des maladies du sang et des autres causes d'hémorragies utérines) — il ne reste comme « vraies hémorragies juvéniles et climatériques que l'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine par suite de la persistance du follicule dans l'ovaire », d'où sécrétion pathologique permanente de folliculine pouvant avoir pour conséquence une hémorragie mais non une menstruation : « une telle muqueuse utérine a besoin de progestérone car le corps jaune ne s'est pas formé dans l'ovaire » et le traitement pour cet auteur sera dans la plupart des cas de 5 à 10 milligr. par jour pendant 8 à 12 jours (10 à 100 milligr.).

Quant aux fausses-couches habituelles et menaces d'avortement il cite « quelques cas probants » où la thérapeutique des injections du corps jaune

durant toute la grossesse l'ont menée à bien chez des femmes ayant eu des avortements spontanés précédemment.

Il semble donc logique d'après nos connaissances actuelles en endocrinologie, bien que comme nous le disions au début, de nombreux points restent obscurs, d'employer la progestérone dans le traitement des hémorragies utérines (les traitements généraux, hémostatiques ou autres gardent encore leurs indications et seront parfois adjuvants), les autres traitements endocriniens préconisés ces dernières années, insuline, mitosines, n'avaient-ils pas pour but semble-t-il en fin de compte, d'augmenter la quantité d'hormone du corps jaune sur la muqueuse utérine ?

Les travaux de ces toutes dernières années démontrent que le trouble incriminé pouvait venir ou d'une insuffisance ovarienne ou d'un trouble de réceptivité utérine (MORICARD) ou d'un trouble de traversée hormonale (FRANK).

Le difficile problème de l'hormonothérapie sexuelle est de poser un diagnostic fonctionnel qui permette une hormonothérapie rationnelle.

OBSERVATIONS

I. — Blocage des hémorragies utérines par la progestérone

OBSERVATION I. — Madame Mon..., âgée de 25 ans, a été réglée pour la première fois à 13 ans. Les règles ont été normales pendant 4 ans, puis, sans cause décelable, la malade, à l'âge de 17 ans, s'est mise à présenter des ménorragies et des métrorragies. Les règles irrégulières en durée et en abondance surviennent parfois à 2 ou 3 mois d'intervalle mais durent parfois 2 ou 3 mois.

A 22 ans, la malade aurait, dit-elle, subi une ovariectomie gauche qui n'améliore nullement son état. L'ovaire droit paraissant normal aurait été laissé en place.

En août 1938 : trois ans après cette intervention, la malade, qui présentait depuis trois mois, des pertes de sang continuelles, subit un curettage dans le service.

L'examen des débris de muqueuse recueillis montrent une muqueuse présentant un état folliculinique avec absence de glycogène dans la coupe (7247).

A la suite du curettage, les hémorragies s'arrêtent complètement. *En octobre 1938*, la malade recommence à perdre un peu de sang mélangé à des pertes rosées.

Le 10 octobre 1938, une biopsie endo-utérine faite par M. Palmer montre également un état folliculinique de la muqueuse avec chorion œdémateux et traces de glycogène sur quelques tubes seulement (7302).

En novembre 1938, l'examen montre que l'utérus de la

malade est petit et dévié vers la gauche. A droite, les annexes semblent perceptibles et ne paraissent pas augmentées de volume.

A l'examen au spéculum, on constate l'existence, au niveau du col utérin, d'une glaire transparente et filante.

Un radiographie de la cavité utérine après injection de lipiodol montre que la muqueuse utérine est irrégulière.

Deux instillations de chlorure de zinc, intra-utérines, faites le 17 et le 25 novembre 1938, n'arrêtent pas les hémorragies.

Le 5 décembre 1938, on commence le traitement par la progestérone.

Une première injection de 2 milligrammes de progestérone synthétique diminue un peu l'hémorragie utérine qui persiste néanmoins, bien que moins abondante.

Les 9 et 10 décembre 1938, la malade reçoit chaque fois une injection de 2 milligrammes d'hormone gonadotrope, intraveineuse. Ces injections provoquent toutes deux une réaction thermique plus accentuée la deuxième fois (39°5). Trente-six heures après la dernière injection, les hémorragies sont complètement arrêtées et la malade reste du 11 au 17 décembre sans perdre de sang du tout.

Le 9 décembre 1938, une biopsie endo-utérine montre un état folliculinique de la muqueuse avec des traces de glycogène à la base des cellules de quelques tubes glandulaires (7424).

Le 15 décembre 1938 une nouvelle biopsie donne les mêmes résultats (7441).

Le 17 décembre, les seins de la malade sont tendus et douloureux et les hémorragies recommencent.

Les 20 et 22 décembre 1938, la malade reçoit 10 milligrammes de progestérone chaque fois, en tout 20 milligrammes.

Le 26 décembre 1938, la malade reçoit 20 milligrammes de progestérone.

Le 27 décembre 1938, une *biopsie endo-utérine* ramène un très petit fragment de muqueuse qui présente des signes d'activité sécrétoire au niveau de la muqueuse endo-cervicale avec des traces minimales de glycogène (7459).

Le 30 décembre 1938, on constate l'existence d'une sécrétion vaginale abondante contenant des cellules épithéliales en fuseau mais pas de polynucléaires.

Une *biopsie endo-utérine* faite ce jour montre une muqueuse endo-cervicale en état folliculinique avec absence de glycogène.

Les hémorragies sont alors complètement arrêtées depuis la dernière injection de progestérone.

Le 6 janvier 1939, une *biopsie endo-utérine* montre un état folliculinique de la muqueuse avec absence de glycogène (7473).

Les 17 et 24 janvier, la malade est revue, elle va bien et les pertes sanguines sont totalement arrêtées.

Le 31 janvier une *biopsie endo-utérine* montre un état folliculinique intermédiaire avec présence de glycogène en grande quantité (7521).

Le 3 février 1939, une nouvelle *biopsie endo-utérine* montre des signes d'activité sécrétoire de la muqueuse avec œdème du chorion et absence de glycogène dans les coupes (7531).

Le 15 février, la malade va bien et n'a présenté aucune hémorragie depuis le 22 décembre.

OBSERVATION II. — Madame Pla..., âgée de 24 ans, a subi, en 1933, l'ablation des annexes droites pour kyste de l'ovaire.

Elle consulte, en avril 1938, parce qu'elle présente des métrorragies et des ménorragies très abondantes rythmées de la façon suivante : la malade perd du sang pendant une quinzaine de jours, reste dix jours sans perdre, puis les hémorragies recommencent pendant une quinzaine de jours et ainsi de suite.

En mai 1938, les pertes sanguines commencent le 5 mai.

Du 8 au 15 mai 1938, la malade reçoit chaque jour un milligramme de progestérone soit en tout 8 milligrammes.

Le 15 mai 1938, les hémorragies sont arrêtées.

Le 28 mai, la malade recommence à perdre du sang, mais moins abondamment qu'avant et pendant huit jours seulement.

Le 15 juin, soit au quinzième jour après le début des hémorragies une biopsie endo-utérine montre que la muqueuse utérine présente un état folliculinique ; il existe de grosses quantités de glycogène basal et apical dans la lumière des glandes.

Le 21 juin 1938, la malade, après un intervalle d'un mois environ, recommence à perdre du sang. Elle reçoit les 27, 29 juin et le 1^{er} juillet 1938, un milligramme chaque fois de progestérone, en tout 3 milligrammes.

Le 2 juillet, la malade ne saigne plus.

OBSERVATION III. — Madame Ch..., âgée de 37 ans, présente depuis un an des métrorragies et des ménorragies. Deux fois par mois, la malade perd du sang en grande abondance et est souvent obligée de s'aliter. Entre deux hémorragies, il s'écoule quelques jours pendant lesquels la malade perd du sang en quantité minime.

Le 2 décembre 1937, l'examen montre que l'utérus est normal et qu'il n'existe aucune tumeur ovarienne perceptible.

Le 11 décembre 1937, la malade commence à perdre du sang.

Les 15, 16 et 17 décembre, elle reçoit chaque fois une injection de trois milligrammes de progestérone naturelle.

Le 20 décembre 1937, les hémorragies sont arrêtées.

Le 23 décembre 1937, une biopsie endo-utérine faite le neuvième jour après le début des hémorragies montre un aspect sécrétoire analogue à celui de l'état folliculine-lutéinique, mais il y a absence de glycogène, ce qui est tout à fait anormal (6711).

Du 6 au 19 janvier 1938, la malade perd de nouveau du sang mais en quantité moins abondante que précédemment.

Du 5 au 10 janvier, la malade reçoit *chaque jour une injection* de 2 milligrammes de progestérone synthétique, *en tout 10 milligrammes*.

Le 28 janvier 1938, la malade perd de nouveau un peu de sang, mais cette fois l'hémorragie est totalement arrêtée par *cinq injections de 4 milligrammes* de progestérone faites quotidiennement *du 3 au 7 février 1938, en tout 20 milligrammes*.

Du 7 au 26 février 1938, la malade ne perd absolument pas.

De février à juin 1938, la malade reste sans consulter, donc n'a aucun traitement et présente de nouveau des pertes sanguines survenant deux fois par mois et durant une dizaine de jours.

En juin 1938, la malade ayant perdu du sang en grande quantité *du 1^{er} au 10*, puis *du 19 au 22*, consulte le 23.

Elle reçoit les 23, 25 et 27 juin, une injection chaque fois de 4 milligrammes de progestérone, *en tout 12 milligrammes*.

Ce traitement arrête complètement les métrorragies et le mois d'après, c'est-à-dire en juillet, la malade est réglée normalement pendant 10 jours.

De nouveau la malade cesse son traitement et les métrorragies reprennent en août et septembre.

En octobre 1938, la malade qui perd du sang depuis le 3 octobre, consulte le 9. Elle reçoit :

Les 9, 13 et 17 octobre, 4 milligrammes chaque fois de progestérone, en tout 12 milligrammes.

Les hémorragies ne sont arrêtées que le 29 octobre.

Le 14 octobre, soit le onzième jour après le début de l'hémorragie, une *biopsie endo-utérine* montre un état folliculinique de la muqueuse sans glycogène (7311).

Le 9 novembre 1938, la malade recommence à perdre du sang.

Les 15, 16 et 17 novembre 1938, elle reçoit, chaque fois, une injection de 5 milligrammes de *progestérone*, en tout 15 milligrammes.

Les hémorragies s'arrêtent le 17 novembre, puis reprennent le 22, pour durer une journée.

La malade n'a pas eu de biopsie endo-utérine après ce dernier traitement.

Le 2 janvier 1939, une *biopsie endo-utérine* montre un état folliculine-lutéinique de la muqueuse utérine avec présence de traces minimales de glycogène (7463).

A partir de fin décembre, la malade a eu un nouveau traitement par des injections intra-utérines de ZnCl_2 .

II. — Menstruation artificielle par injection successivement d'œstrone et de progestérone

OBSERVATION I. — Madame Ri..., âgée de 28 ans, a subi une ovariectomie double pour ovaires scléro-kystiques. L'intervention a été faite en deux temps.

Le 15 avril 1935, ovariectomie droite avec résection de la corne utérine et extirpation d'ailleurs difficile d'une masse dure, située au niveau des vaisseaux iliaques externes gauches.

Le 25 mars 1936, ovariectomie gauche avec résection du nerf présacré.

Quelques séances de diathermie calment provisoirement des douleurs survenues immédiatement après l'intervention et siégeant au niveau de la région hypogastrique.

Le 3 mars 1937, la malade consulte parce qu'elle est très fatiguée et qu'elle présente des douleurs lombaires et hypogastriques.

Depuis la dernière intervention, elle n'a jamais revu ses règles.

Elle a beaucoup de bouffées de chaleur, elle est très nerveuse et présente une dyspareunie de plus en plus marquée.

L'examen fait alors montre que la vulve est très étroite, le toucher vaginal à deux doigts est douloureux.

L'utérus est atrophié et hystérométrie à la bougie montre que la cavité utérine a 5 cm. 1/2.

Il n'existe pas de sécrétion cervicale.

Quatre injections de benzoate d'œstradiol de 5 milligrammes chacune faites à 8 jours d'intervalle, en tout 20 milligrammes provoquent la menstruation. La malade a ses règles du 21 au 24 mars de façon assez abondante.

En juin 1937, une nouvelle série de 4 injections de 5 milligrammes de benzoate d'œstradiol provoque une nouvelle menstruation qui survient trois jours après la dernière injection.

En mai 1938, la malade, qui est restée un an sans consulter, se plaint de nouveau de troubles neuro-végétatifs et trophiques.

Une injection de 5 milligrammes de benzoate d'œstradiol provoque au niveau du col utérin la sécrétion de glaires filantes.

Deux nouvelles injections de 5 milligrammes chacune de benzoate d'œstradiol provoquent du 16 au 18 mai une menstruation normale.

En même temps, la malade fait une vaginite purulente à flore pluri-microbienne sans trichomonas.

A partir de ce moment la malade organise elle-même son traitement et se fait des injections d'œstrone allant jusqu'à 10 milligrammes par semaine, soit environ 100 milligrammes en cinq mois.

Le 31 octobre 1938, on constate la présence d'une glaire filante au niveau du col utérin.

Le 4 novembre 1938 une biopsie endo-utérine. Pas de signes d'activité sécrétoire au niveau de la muqueuse utérine. Le chorion est assez fortement cellulaire, peu œdémateux. On trouve quelques mitoses dans l'épithélium glandulaire ; pas de traces de glycogène (7341).

On fait alors à la malade une injection de 10 milligrammes de progestérone et du 4 au 7 novembre 1938, elle présente une menstruation plus abondante que les précédentes, contenant des caillots et qui la fatigue beaucoup.

Le toucher vaginal à deux doigts est à ce moment beaucoup plus facile et la dyspareunie est beaucoup moins accentuée.

Le 15 et le 18 novembre 1938, la malade reçoit chaque fois une injection de 5 milligrammes d'œstrone et les 24 et 26 novembre 1938 une injection de 10 milligrammes de progestérone.

Le 28 novembre 1938, une biopsie endo-utérine montre un état folliculinique. Le chorion est très cellulaire et peu œdémateux. Les mitoses sont très rares. Il n'y a pas de glycogène (7393).

La malade est réglée du 26 novembre au 2 décembre. Les règles sont moins douloureuses qu'habituellement et ont été précédées d'une période de quelques jours pendant lesquels les seins de la malade ont été gonflés et sensibles, ce qui ne se produit pas après injection de benzoate d'œstradiol.

OBSERVATION II. — Madame Rut..., âgée de 32 ans, consulte en mai 1938 parce que, depuis quatre ans, elle est aménorrhéique.

On ne relève rien d'anormal dans les antécédents de cette malade. Elle a été réglée à 13 ans, habituellement bien réglée, règles abondantes et non douloureuses.

A 22 ans, elle a subi une appendicectomie.

Elle n'a jamais eu d'enfants, jamais fait de fausses couches.

En 1934, à la suite, dit-elle, d'une forte émotion, la malade présente une aménorrhée absolue qui dure toujours et n'a cédé à aucune des thérapeutiques essayées depuis quatre ans (antéhypophyse, œstrone, poudre de corps thyroïde...).

Cette aménorrhée s'accompagne de bouffées de chaleur, de sueurs nocturnes.

La malade est nerveuse, agitée, elle a des mictions fréquentes et douloureuses.

L'examen fait le 9 mai 1938 par M. le Pr Mocquot montre que l'appareil génital est normal en apparence. L'utérus est plutôt petit, le col utérin est également petit et son orifice est arrondi et punctiforme.

Le toucher vaginal est douloureux, surtout au niveau de l'entrée du vagin et au fond des culs-de-sac.

La vulve présente un aspect légèrement atrésique.

Des injections de benzoate d'œstradiol (trois fois 5 milligrammes) provoquent, au niveau du col utérin une sécrétion glaireuse filante, ainsi qu'un léger gonflement mammaire.

La malade est toujours très fatiguée.

Le 28 juin et le 1^{er} juillet 1938, la malade reçoit chaque fois une injection de 10 milligrammes de progestérone, en tout 20 milligrammes.

Le 4 juillet, la malade se sent un peu moins lasse et présente au niveau du col utérin une sécrétion glaireuse.

Du 4 au 8 juillet, la malade est réglée normalement et sans douleurs.

Pendant le mois qui suit, l'état général de la malade est bon. Puis, comme le traitement n'est pas repris, la malade recommence à avoir des bouffées de chaleur, des douleurs hypogastriques et à être très fatiguée.

Au mois d'octobre 1938, le toucher vaginal permet de sentir que l'ovaire droit est un peu gros.

L'utérus est petit, le col utérin petit, et il n'existe pas de sécrétion cervicale.

III. — Grossesse et hémorragies

OBSERVATION I. — Madame Ch... présente le 10 avril 1938 une métrorragie abondante survenant après un retard de règles de quatre semaines.

Dans les antécédents de cette malade, on relève deux fausses couches spontanées au terme de 3 mois. Au cours d'une troisième grossesse, il s'est produit une hémorragie au troisième mois. On porte alors le diagnostic de grossesse extra-utérine, on intervient et l'on constate que l'utérus est gravide. Dans les jours qui suivent l'intervention, un troisième avortement se produit.

Chez cette malade, la réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang.

entr'ouvert : la malade est en imminence de fausse cou-

L'examen fait le 10 avril montre que le col utérin est che.

Du 10 au 15 avril 1938, la malade reste strictement au lit et reçoit une injection quotidienne de 5 milligrammes de progestérone. En tout 30 milligrammes.

Les métrorragies cessent totalement.

Du 15 avril au 14 juillet 1938, la malade reçoit 2 injections par semaine de 2 milligrammes de progestérone, soit 54 milligrammes en trois mois.

Du 14 juillet au 15 août 1938, la malade reçoit une seule injection par semaine de 2 milligrammes de progestérone. 8 milligrammes en tout.

Le traitement est alors arrêté et la malade continue à supporter sa grossesse de façon absolument normale.

L'accouchement normal a lieu le 9 décembre 1938. Fille vivante pesant 3.950 gr.

OBSERVATION II. — Madame Lit... est hospitalisée dans le service le 20 juillet 1938 parce qu'elle est enceinte de trois mois environ et perd du sang depuis la veille.

En janvier 1937, cette malade a fait une fausse-couche de six semaines spontanée.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang de cette malade.

Le 20 juillet, l'examen montre que le col utérin est encore fermé.

La malade reçoit un lavement avec XX gouttes de laudanum et une injection intra-musculaire de 2 *milligrammes de progestérone*.

Les hémorragies s'arrêtent dès le lendemain.

Le 27 juillet, la malade perd de nouveau un peu de sang pendant 24 heures. Elle reçoit 2 milligrammes de progestérone le 27 et le 28 juillet. En tout 4 milligrammes.

Le traitement est alors poursuivi fait à la dose de 2 *milligrammes* chaque fois les 2, 3, 4, 8, 12, 15, 19 *juillet*, puis les 22, 26 et 29 *juillet*, en tout 20 *milligrammes*.

La malade est revue en novembre 1938, elle est au septième mois de sa grossesse qui présente une évolution absolument normale. Elle n'a pas reperdu de sang.

Malheureusement, la malade n'a plus été revue.

CONCLUSIONS

L'utilisation de la progestérone naturelle et de la progestérone synthétique apporte une thérapeutique substitutive de la fonction du corps jaune. Les recherches que nous avons poursuivies nous ont permis de confirmer les acquisitions thérapeutiques faites dans ces dernières années par l'utilisation de cette hormone.

1° Il est possible de bloquer des hémorragies utérines fonctionnelles par l'injection de 10 à 20 mgr. de progestérone injectée 2 à 3 fois par semaine à raison de 2 à 5 mgr. par injection. On a injecté jusqu'à des doses de 20 mgr. en une seule injection.

2° Chez la femme ovariectomisée il est possible de provoquer l'apparition d'hémorragies à type menstruel par l'injection successive de benzoate d'œtradiol et de progestérone. Les doses de progestérone utilisées sont dans ces deux cas restées assez élevées et on n'a pas pu obtenir de modifications caractéristiques de la muqueuse, en particulier l'apparition du glycogène dans les tubes glandulaires, comme cela s'observe normalement dans l'état folliculinique intermédiaire et dans l'état lutéino-folliculinique (MOCQUOT, MORICARD).

2° L'injection de progestérone nous a permis de

faire réapparaître les règles chez une femme très anciennement aménorrhéique. Ce fait, en apparence paradoxal, est probablement lié au problème physiologique de la menstruation qui dépend de l'action préalable des hormones ovariennes et probablement aussi d'actions diastasiques locales apparaissant dans la muqueuse utérine sous l'influence de ces hormones.

4° Il a été possible de maintenir la grossesse chez deux femmes atteintes d'avortements répétés et qui avaient présenté des hémorragies. Les injections hormonales ont fait cesser les hémorragies (plusieurs mgr. par semaine) et l'accouchement a eu lieu normalement

5° D'une façon très générale, on peut conclure que la dose usuelle de l'hormonothérapie de la progestérone est de l'ordre du mgr. et pour une même série la quantité d'hormone à injecter peut osciller entre 5 et 50 mgr

Comme règle générale on peut admettre que ces traitements doivent être discontinus et doivent être séparés par un intervalle d'environ 15 jours à 3 semaines.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
MOCQUOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN. — The œstrus cycle in the Mouse (*Am. J. of Anat.*, vol. 30, 1922).
- ALLEN et DORSY. — An Ovarienhormone (*J. A. M. A.*, t. 81, 1923, p. 819).
- Corps jaune et grossesse (*J. A. M. A.*, t. 81, 1923, p. 819).
- ARON (Max). — Histologie et physiologie de l'ovaire (*Revue Française gynéc. et obst.*, n° 4, avril 1934).
- BOIN et ANCEL. — A propos de l'action biologique du C.J. (*Gyn. et Obs.*, t. 13, p. 401, 1926).
- Recherches sur les fonctions du C. J. gestatif (*Journ. de physiologie et de pathol. génér.*, t. 12, 1910).
- BÉCLÈRE. — Les hémorragies utér. fonct. par trouble ovarien (*Gyn. et Obst.*, oct. 1937, n° 4).
- BOURGOUGNON. — Blocages des hémorragies utér. fonct. par la mitosine sérique (*Thèse Paris*, 1938).
- BRAUN (Jerzy). — L'insulinoth. dans le traitement des hémotérines (*Thèse Montpellier*, 1937).
- CHALIER (André). — Traitement médical et chirurgical de la stérilité (*V° Congrès de Gynéc.*, 1936).
- COURTOIS (Jacques). — Glandes endocrines, système nerveux végétatif et grossesse (physiol. et pathol.) (*Gazette des Hôpit.*, n° 51, 25 j. 1938, p. 833).
- CLAUBERG. — Traité des Hémorr. utér. par C. J. (*Europe Méd.*, avril-mai 1938).
- Die Wirksamkeit des Luteohormons des spezifischen Hormons des corpus luteum, am menschlichen uterus (*Zbl. gynäk.*, 1932, n° 41).

- CHAMPY. — Physiologie de la fécondation (V^e Congrès fr. de Gynéc., 18-21 mars 1936).
- CORNER et ALLEN. — Physiologie du C. J. (*Am. journ. of Phy.*, 19 décembre 1929).
- Corps jaune et grossesse (id.).
- COURRIER (M. R.). — Rapports fonct. et horm. ov. (*Gyn. et obs.*, juin 1935, n° 6, p. 836-837).
- Les hormones sexuelles femelles. (*Compte rendu Sté de Biol.*, 1931, t. 107, p. 1367).
- DOUAY (E.). — *Gynéc.* (Doin et C^o, 1933).
- GILBERT-DREYFUS. — La ménopause et son traitement hormonal. (*Presse Médicale*, n° 3, 11 janv. 1939).
- HAON Pierre. — Hormonologie gynécologique. (*Gyn. et Obst.*, oct. 1938, n° 4, t. 38).
- HOON (Pierra). — Contribution à l'étude de l'horm. gyn. (*Thèse Paris*, 1936).
- HORRENBERGER. — Contribut. à l'étude du foll. ov. et du corps jaune chez la femme (*Thèse Strasbourg*, 1926).
- JUMON (H.). — Introd. à l'étude de l'endocrinologie : les ovaires (*Le Bull. Médical*, n°s 28 à 30, 9 juillet et suiv. 1938).
- KAUFMANN. — Echte menstruelle blutung. bei Kastrier-ten Frauen Nach zuhfur von follikel und corpus luteum. Hormon. (*Klin. Woch.*, n° 6, p. 217-218, 11 février 1933).
- LAROCHE (GUY) ET SES COLLABORATEURS. — La Puberté. Etude clinique et physiopathologique.
- LAROCHE (GUY) et Mme MEURS BLATTERS. — Résultats cliniques concernant l'act. des horm. Gonad. et luteine sur les hémorragies génitales (*Gazette Méd. de France*, 15 oct. 1936, p. 797, n° 16).
- LEVENT (R.). — Hormones ovariennes (*Gaz. des Hôpi-taux*, n° 23, 8 mars 1936).
- LIPTCHUTZ (A.). — Hyperpl. exp. de l'endomètre (*Gyn. et obs.*, nov. et déc. 1937, t. 38).

MARCOULIDÈS. — La menstruation. (*Gaz. des Hôp.*, n° 63, 6 août 1938, p. 1013).

MORICARD (R.). — Développement mammaire. (*Bull. S. Gyn. et Obs.*, juin 1936, p. 432).

— L'exploration cytohorm. en gynécologie. (V^e *Congrès de gynéc.*, Paris 18-21 mars 1936).

— Développement folliculaire provoqué des ovaires hum. en greffes vulvaires par inject. de mitosines d'origine urinaire. (*Bull. Gyn. et Obst.*, t. 6, 1936, p. 422).

— Développement du tractus génital et menst. folliculaire par injection de benzoate de dihydrofolliculine. (*Bull. Société Gyn. et Obs.*, 1936, t. 6).

— Conditions des act. relat. de la foll. et de la lut. sur ut. notion de birecept. hormon. sur l'utérus. (*Bull. Société de Gyn. et d'Obs.*, 2 mars 1936, p. 212).

— Mitosines folliculine, luteine. (*Paris Médical*, 2, 101-110, août 10 - 1935).

MORICARD et PALMER. — Lutein, hemorr. déterminée par un trouble de sécrét. anteh. (*Bull. Société Gyn. et Obs.*, juin 1936, t. 6, p. 435).

PENAU et SIMONNET. — Hormone lutéinique. (*Bull. Société de therap.*, 11 déc. 1935).

PORTES, ASCHEIM, ROBEY. — Corps jaunes gestatifs et menstruels. (*Gyn. et Obs.*, fév. 1938, n° 2, p. 100).

PERAUS (Anna). — Sur l'action antag. réciproque des hormones de l'ovaire (analyse in *Gyn. et Obs.*, n° 5, mai 1937).

PROUST et MORICARD. — Bloc des hém. utér. et fonct. par inject. de lutéine ou de benzoate de follicul. notion de troubles de réceptivité. (*Bull. Gyn. et Obstétrique*, mai 1936, p. 355).

ROUYER. — Traitement des hém. utérines par le benzoate de folliculine et la lutéine. (*Thèse Paris*, 1936).

- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles en endocrinol.
(Masson, 1937).
- ROCMANS. — Consid. clin. et ther. à propos de quelques
cas d'hypert. gl. de l'end. (*Gyn. et Obs.*, t. 5, mai
1938).
- SEGUY (Jean). — Une observ. de ménorrh. à la ménopause
(*Gazette médic. de France*, mars 1936).
- Etude étiolog. et clinique de la stérilité (*V^e Con-
grès de Gynécologie*, Paris, 18-21 mai 1936).
- Avortement endocrinien (*Le Bulletin Médical*,
juill. 1936).
- SIMONNET et ROBÉY. — Le corps jaune. (Paris 1938).
- VARANGOT (Jacques). — Tumeurs de la granulosa. (*Thèse
Paris*, 1937, in *E. M. C. Gynécologie mamelle*).

